

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Jardiance 10 mg tablett, filmdrasjert  
Jardiance 25 mg tablett, filmdrasjert

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Jardiance 10 mg tablett, filmdrasjert  
Hver tablett inneholder 10 mg empagliflozin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt  
Hver tablett inneholder laktose monohydrat tilsvarende 154,3 mg vannfri laktose.

Jardiance 25 mg tablett, filmdrasjert  
Hver tablett inneholder 25 mg empagliflozin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt  
Hver tablett inneholder laktose monohydrat tilsvarende 107,4 mg vannfri laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Jardiance 10 mg tablett, filmdrasjert  
Rund, svakt gul, bikonveks, filmdrasjert tablett med skråkant med "S10" trykket på én side og Boehringer Ingelheim logoen på den andre siden (tablettens diameter: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg tablett, filmdrasjert  
Oval, svakt gul, bikonveks, filmdrasjert tablett med "S25" trykket på én side og Boehringer Ingelheim logoen på den andre siden (tablettens lengde: 11,1 mm, tablettens bredde: 5,6 mm).

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Jardiance er indisert til behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet

- som monoterapi når metformin er ansett som uegnet på grunn av intoleranse
- i tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes

Se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for resultater av studier som gjelder kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll og kardiovaskulære hendelser, og populasjonene som er studert.

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

### Dosering

Den anbefalte startdosen er 10 mg empagliflozin én gang daglig for monoterapi og kombinasjonsbehandling med andre legemidler til behandling av diabetes.. Hos pasienter som tolererer empagliflozin 10 mg én gang daglig, som har  $eGFR \geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> og som trenger strengere glykemisk kontroll, kan dosen økes til 25 mg én gang daglig. Maksimal daglig dose er 25 mg (se nedenfor og pkt. 4.4).

Når empagliflozin brukes i kombinasjon med sulfonylurea eller insulin, kan en lavere dose av sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.5 og 4.8).

### Spesielle pasientgrupper

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

På grunn av virkningsmekanismen er den glykemiske effekten av empagliflozin avhengig av nyrefunksjonen. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med  $eGFR \geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller  $CrCl \geq 60$  ml/min.

Empagliflozin skal ikke initieres hos pasienter med  $eGFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller  $CrCl < 60$  ml/min. Hos pasienter som tolererer empagliflozin og hvor  $eGFR$  er under 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller  $CrCl$  er under 60 ml/min, bør dosen med empagliflozin justeres til eller opprettholdes på 10 mg én gang daglig. Empagliflozin skal seponeres når  $eGFR$  er under 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller  $CrCl$  er under 45 ml/min (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Empagliflozin skal ikke brukes hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) eller hos pasienter på dialyse da det ikke er forventet effekt hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Eksponering for empagliflozin er økt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Det er begrenset terapeutisk erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og det er derfor ikke anbefalt brukt i denne populasjonen (se pkt. 5.2).

#### *Eldre*

Dosejustering er ikke nødvendig på bakgrunn av alder. Hos pasienter over 75 år bør det tas hensyn til en økt risiko for volumdepleksjon (se pkt. 4.4 og 4.8). Initiering av empagliflozin er ikke anbefalt hos pasienter over 85 år, på grunn av begrenset klinisk erfaring (se pkt. 4.4).

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av empagliflozin hos barn og ungdom har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Tablettene kan tas med eller uten mat og svelges hele med vann. Dersom pasienten glemmer å ta en dose, bør den tas så snart pasienten husker det. Det bør ikke tas dobbelt dose i løpet av én dag.

## 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

### Generelt

Jardiance skal ikke brukes hos pasienter med diabetes type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose.

### Diabetisk ketoacidose

Sjeldne tilfeller av diabetisk ketoacidose (DKA), inkludert livstruende tilfeller, er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring hos pasienter behandlet med SGLT2-hemmere, inkludert empagliflozin. I flere tilfeller var tilstanden atypisk, med kun moderat økte blodglukoseverdier, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det er ikke kjent om høyere doser av empagliflozin gir økt sannsynlighet for DKA.

Risikoen for diabetisk ketoacidose må vurderes ved uspesifikke symptomer som kvalme, oppkast, anoreksi, magesmerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Pasienter skal umiddelbart undersøkes for ketoacidose dersom disse symptomene oppstår, uavhengig av blodglukosenivået.

Behandling med empagliflozin skal avbrytes umiddelbart hos pasienter med mistenkt eller diagnostisert DKA.

Behandling skal avbrytes hos pasienter som er innlagt på sykehus for større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige sykdommer. I begge tilfeller kan behandlingen med empagliflozin gjenopptas så snart pasientens tilstand er stabilisert.

Før oppstart med empagliflozin skal pasientens anamnese evalueres for faktorer som kan disponere for ketoacidose.

Pasienter som kan ha høyere risiko for DKA inkluderer pasienter med lav betacellefunksjonsreserve (f.eks. diabetes type 2-pasienter med lavt C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA) eller pasienter med pankreatitt i anamnesen), pasienter med tilstander som fører til begrenset matinntak eller alvorlig dehydrering, pasienter med redusert insulindose og pasienter med økt insulinbehov på grunn av akutt sykdom, kirurgi eller alkoholmisbruk. SGLT2-hemmere skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Reoppstart av behandling med SGLT2-hemmere hos pasienter med tidligere DKA under behandling med SGLT2-hemmer anbefales ikke, med mindre en annen klar utløsende faktor er påvist og løst.

Sikkerhet og effekt av empagliflozin hos pasienter med diabetes type 1 er ikke fastslått, og empagliflozin skal ikke brukes til behandling av pasienter med diabetes type 1. Begrensede data fra kliniske studier antyder at DKA forekommer med frekvensen vanlig hos pasienter med diabetes type 1 som behandles med SGLT2-hemmere.

### Nedsatt nyrefunksjon

Jardiance skal ikke initieres hos pasienter med eGFR under 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl < 60 ml/min. Hos pasienter som tolererer empagliflozin og hvor eGFR er under 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl er < 60 ml/min, bør dosen med empagliflozin justeres til eller opprettholdes på 10 mg én gang daglig. Empagliflozin skal seponeres når eGFR er under 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl er under 45 ml/min. Empagliflozin skal ikke brukes hos pasienter med ESRD eller hos pasienter på dialyse da det ikke er forventet effekt hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Overvåking av nyrefunksjon

På grunn av virkningsmekanismen er den glykemiske effekten av empagliflozin avhengig av nyrefunksjonen. Derfor anbefales det å vurdere nyrefunksjonen:

- Før start av behandling med empagliflozin og periodevis under behandlingen, dvs. minst årlig (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).
- Før tilleggsbehandling med et legemiddel som kan redusere nyrefunksjonen.

### Leverskade

Det er rapportert om tilfeller av leverskade med empagliflozin i kliniske studier. En årsakssammenheng mellom empagliflozin og leverskader har ikke blitt fastslått.

### Økt hematokrit

Økt hematokrit ble observert ved behandling med empagliflozin (se pkt. 4.8).

### Eldre

Effekten av empagliflozin på utskillelse av glukose i urin er forbundet med osmotisk diurese, som kan påvirke væskebalansen. Pasienter over 75 år kan ha økt risiko for volumdepleksjon. Et større antall av disse pasientene behandlet med empagliflozin hadde bivirkninger forbundet med volumdepleksjon sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8). Særlig oppmerksomhet bør derfor gis til voluminntaket deres når legemidler som gis i tillegg kan føre til volumdepleksjon (f.eks. diuretika, ACE-hemmere). Terapeutisk erfaring hos pasienter over 85 år er begrenset. Det er ikke anbefalt å initiere behandling med empagliflozin i denne populasjonen (se pkt. 4.2).

### Risiko for volumdepleksjon

Basert på virkningsmåten til SGLT-2-hemmere, kan osmotisk diurese sammen med terapeutisk glukosuri føre til en beskjeden reduksjon i blodtrykket (se pkt. 5.1). Det bør derfor utvises forsiktighet hos pasienter hvor et empagliflozin-indusert fall i blodtrykket kan utgjøre en risiko, som hos pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom, pasienter på antihypertensiv behandling med tidligere hypotensjon eller pasienter over 75 år.

Ved tilstander som kan føre til væsketap (f.eks. gastrointestinal sykdom), er nøye overvåking av volumstatus (f.eks. fysisk undersøkelse, blodtrykksmålinger, laboratorieprøver inkludert hematokrit) og elektrolytter anbefalt for pasienter som står på empagliflozin. Midlertidig avbrudd i behandlingen med empagliflozin bør vurderes inntil væsketapet er korrigert.

### Urinveisinfeksjoner

I en samlet analyse av placebokontrollerte dobbeltblinde kliniske studier av 18 til 24-ukers varighet, var frekvensen av urinveisinfeksjon rapportert som bivirkning den samme for pasienter behandlet med empagliflozin 25 mg og placebo og høyere hos pasienter behandlet med empagliflozin 10 mg (se pkt. 4.8). Kompliserte urinveisinfeksjoner (inkludert alvorlige urinveisinfeksjoner, pyelonefritt eller urosepsis) forekom med en lignende frekvens hos pasienter behandlet med empagliflozin som med placebo. Et midlertidig avbrudd av empagliflozin bør allikevel vurderes hos pasienter med kompliserte urinveisinfeksjoner.

### Amputasjoner av underekstremiteter

Økt forekomst av amputasjoner av underekstremiteter (hovedsakelig tær) er sett i pågående langtidsstudier med en annen SGLT2-hemmer. Det er ukjent om dette utgjør en klasseeffekt. Som for alle diabetespasienter er det viktig å veilede pasienter om rutinemessig forebyggende fotpleie.

### Hjertesvikt

Erfaring med New York Heart Association (NYHA) klasse I-II er begrenset, og det er ingen erfaring fra kliniske studier med empagliflozin i NYHA klasse III-IV. I EMPA-REG OUTCOME studien var 10,1 % av pasientene rapportert å ha hjertesvikt ved baseline. Reduksjonen i kardiovaskulær død hos disse pasientene var konsistent med funnet i hele studiepopulasjonen.

### Laboratorievurderinger av urin

På grunn av virkningsmekanismen vil pasienter som tar Jardiance teste positivt for glukose i urinen.

### Laktose

Tablettene inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

### Farmakodynamiske interaksjoner

#### Diuretika

Empagliflozin kan øke den diuretiske effekten av tiazid og loop-diuretika og kan øke risikoen for dehydrering og hypotensjon (se pkt. 4.4).

#### Insulin og insulinsekretagoger

Insulin og insulinsekretagoger, som sulfonylurea, kan øke risikoen for hypoglykemi. Derfor kan en lavere dose av insulin eller en insulinsekretagog være nødvendig for å redusere risikoen for hypoglykemi når de brukes i kombinasjon med empagliflozin (se pkt. 4.2 og 4.8).

### Farmakokinetiske interaksjoner

#### Effekter av andre legemidler på empagliflozin

*In vitro*-data tyder på at empagliflozin, hos mennesker, primært metaboliseres gjennom glukuronidering av uridin 5'-difosfat-glukuronyltransferasene UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 og UGT2B7. Empagliflozin er substrat for de humane opptakstransportørene OAT3, OATP1B1 og OATP1B3, men ikke OAT1 og OCT2. Empagliflozin er substrat av P-glykoprotein (P-gp) og brystkrefresistent protein (BCRP).

Samtidig administrering av empagliflozin med probenecid, en hemmer av UGT-enzymene og OAT3, resulterte i 26 % økning i den maksimale plasmakonsentrasjonen ( $C_{max}$ ) av empagliflozin og 53 % økning i arealet under tid-konsentrasjon-kurven (AUC). Disse endringene ble ikke ansett som klinisk relevante.

Effekten av UGT-induksjon på empagliflozin er ikke undersøkt. Samtidig medisinerings med kjente induktorer av UGT-enzymene bør unngås på grunn av en potensiell risiko for redusert effekt.

En interaksjonsstudie med gemfibrozil, en *in vitro*-hemmer av OAT3- og OATP1B1/1B3-transportører, viste at  $C_{max}$  for empagliflozin økte med 15 % og AUC økte med 59 % etter samtidig administrering. Disse endringene ble ikke ansett som klinisk relevante.

Hemming av OATP1B1/1B3-transportører ved samtidig administrering av rifampicin resulterte i 75 % økning i  $C_{max}$  og 35 % økning i AUC for empagliflozin. Disse endringene ble ikke ansett som klinisk relevante.

Empagliflozin-eksponeringen var den samme med og uten samtidig administrering av verapamil, en P-gp-hemmer, noe som tyder på at hemming av P-gp ikke har en klinisk relevant effekt på empagliflozin.

Interaksjonsstudier tyder på at farmakokinetikken til empagliflozin ikke ble påvirket av samtidig administrering med metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid og hydroklortiazid.

#### Effekter av empagliflozin på andre legemidler

Empagliflozin verken hemmer, inaktiverer eller induserer CYP450-isoformer, basert på *in vitro*-studier. Empagliflozin hemmer ikke UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 eller UGT2B7. Legemiddelinteraksjoner som involverer de større CYP450- og UGT-isoformene med empagliflozin og samtidig administrerte substrater av disse enzymene anses derfor som lite sannsynlig.

Empagliflozin hemmer ikke P-gp ved terapeutiske doser. Basert på *in vitro*-studier er det lite sannsynlig at empagliflozin vil forårsake interaksjoner med legemidler som er P-gp substrater. Samtidig administrering av digoksin, et P-gp substrat, med empagliflozin resulterte i en 6 % økning i AUC og 14 % økning i  $C_{max}$  for digoksin. Disse endringene ble ikke ansett som klinisk relevante.

Empagliflozin hemmer ikke opptakstransportører som OAT3, OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro* ved klinisk relevante plasmakonsentrasjoner og derfor er legemiddelinteraksjoner med substrater av disse opptakstransportørene lite sannsynlig.

Interaksjonsstudier utført med friske frivillige tyder på at empagliflozin ikke hadde noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken for metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoksin, diuretika og orale prevensjonsmidler.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det er ingen data fra bruk av empagliflozin hos gravide kvinner. Dyrestudier viser at empagliflozin krysser placenta i en svært begrenset grad i senere del av graviditeten, men indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til tidlig fosterutvikling. Studier på dyr har imidlertid vist negative effekter på postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Som et sikkerhetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Jardiance under graviditet.

##### Amming

Det foreligger ingen data på utskillelse av empagliflozin i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av empagliflozin i melk. Risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Jardiance bør ikke brukes ved amming.

##### Fertilitet

Det er ikke gjort studier vedrørende effekten av Jardiance på human fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til fertilitet (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Jardiance har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør rådes til å utvise forsiktighet for å unngå hypoglykemi under kjøring og bruk av maskiner, spesielt når Jardiance brukes i kombinasjon med sulfonylurea og/eller insulin.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Totalt 15 582 pasienter med diabetes type 2 ble inkludert i kliniske studier for å vurdere sikkerheten av empagliflozin, hvorav 10 004 pasienter fikk empagliflozin enten alene eller i kombinasjon med metformin, sulfonylurea, pioglitazon, DPP-4-hemmere eller insulin.

I 6 placebokontrollerte studier som varte i 18 til 24 uker, ble 3534 pasienter inkludert og av disse ble 1183 behandlet med placebo og 2351 med empagliflozin. Den totale forekomsten av bivirkninger hos pasienter behandlet med empagliflozin var den samme som for placebo. Den hyppigst rapporterte bivirkningen var hypoglykemi ved bruk med sulfonylurea eller insulin (se beskrivelse av bivirkninger).

##### Tabellarisk oversikt over bivirkninger

Bivirkninger klassifisert etter organklassesystem og foretrukket MedDRA-term, rapportert hos pasienter som fikk empagliflozin i placebokontrollerte studier, er vist i tabellen nedenfor (Tabell 1).

Bivirkningene er nevnt etter absolutt frekvens. Frekvenser er definert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), eller svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger rapportert i placebokontrollerte studier

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>		Vaginal moniliasis, vulvovaginitt, balanitt og andre genitale infeksjoner <sup>a</sup> Urinveisinfeksjon <sup>a</sup>		
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Hypoglykemi (ved bruk med sulfonylurea eller insulin) <sup>a</sup>	Tørste		Diabetisk ketoacidose <sup>*</sup> <sup>b</sup>
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		Pruritus (generell)		
<i>Karsykdommer</i>			Volum-deplesjon <sup>a</sup>	
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		Økt urinering <sup>a</sup>	Dysuri	
<i>Undersøkelser</i>		Økte serumlipider <sup>c</sup>	Økt serumkreatinin/ reduert glomerulær filtrasjonsrate <sup>a</sup> Økt hematokrit <sup>d</sup>	

<sup>a</sup> for ytterligere informasjon, se avsnitt nedenfor

<sup>b</sup> hentet fra erfaring etter markedsføring

<sup>c</sup> Gjennomsnittlig prosentvis økning fra baseline for henholdsvis empagliflozin 10 mg og 25 mg mot placebo, var for total kolesterol 4,9 % og 5,7 % mot 3,5 %; HDL-kolesterol 3,3 % og 3,6 % mot 0,4 %; LDL-kolesterol 9,5 % og 10,0 % mot 7,5 %; triglycider 9,2 % og 9,9 % mot 10,5 %.

<sup>d</sup> Gjennomsnittlig endring fra baseline for hematokrit var 3,4 % og 3,6 % for henholdsvis empagliflozin 10 mg og 25 mg, sammenlignet med 0,1 % for placebo. I EMPA-REG Outcome-studien gikk hematokritverdiene tilbake mot baselineverdiene etter en oppfølgingsperiode på 30 dager etter endt behandling.

\* se pkt. 4.4

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### Hypoglykemi

Frekvensen av hypoglykemi avhenger av bakgrunnsbehandlingen i de respektive studiene og var den samme for empagliflozin og placebo som monoterapi, som tillegg til metformin, som tillegg til pioglitazon med eller uten metformin, som tilleggsbehandling til linagliptin og metformin, og som tillegg til standard behandling og for kombinasjonen empagliflozin og metformin hos behandlingsnaive pasienter sammenlignet med pasienter behandlet med empagliflozin og metformin i monoterapi. En økt frekvens ble observert når det ble gitt som tillegg til metformin og sulfonylurea (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg: 11,5 %, placebo: 8,4 %), som tillegg til basalinsulin med eller uten metformin og med eller uten sulfonylurea (empagliflozin 10 mg: 19,5 %, empagliflozin 25 mg: 28,4 %, placebo: 20,6 % under de første 18 ukene av behandlingen da insulin ikke kunne justeres; empagliflozin 10 mg og 25 mg: 36,1 %, placebo: 35,3 % i løpet av den 78 uker lange studien), og som tillegg til MDI-insulin med eller uten metformin (empagliflozin 10 mg: 39,8 %, empagliflozin 25 mg: 41,3 %, placebo: 37,2 % i løpet av de første 18 ukene med behandling når insulin ikke kunne justeres; empagliflozin 10 mg: 51,1 %, empagliflozin 25 mg: 57,7 %, placebo: 58 % i løpet av studien på 52 uker).

### *Alvorlig hypoglykemi (hendelser som krevde assistanse)*

Det ble ikke observert en økning i alvorlig hypoglykemi med empagliflozin, sammenlignet med placebo som monoterapi, som tilleggsbehandling til metformin, som tilleggsbehandling til metformin og sulfonylurea, som tilleggsbehandling til pioglitazon, med eller uten metformin, som tilleggsbehandling til linagliptin og metformin, som tillegg til standard behandling og for



kombinasjonen empagliflozin og metformin hos behandlingsnaive pasienter sammenlignet med pasienter behandlet med empagliflozin og metformin i monoterapi. En økt frekvens ble observert når det ble gitt som tilleggsbehandling til basalinsulin, med eller uten metformin, og med eller uten sulfonylurea (empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo: 0 % under de første 18 ukene av behandlingen da insulin ikke kunne justeres; empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo: 0 % i løpet av den 78 uker lange studien), og som tillegg til MDI-insulin med eller uten metformin (empagliflozin 10 mg: 1,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,5 %, placebo: 1,6 % i løpet av de første 18 ukene med behandling når insulin ikke kunne justeres og i løpet av studien på 52 uker).

#### Vaginal moniliasis, vulvovaginitt, balanitt og andre genitale infeksjoner

Vaginal moniliasis, vulvovaginitt, balanitt og andre genitale infeksjoner ble rapportert hyppigere hos pasienter behandlet med empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4,0 %, empagliflozin 25 mg: 3,9 %) sammenlignet med placebo (1,0 %). Disse infeksjonene ble rapportert hyppigere hos kvinner behandlet med empagliflozin sammenlignet med placebo, og forskjellen i frekvens var mindre uttalt hos menn. De genitale infeksjonene var av mild eller moderat intensitet.

#### Økt urinering

Økt urinering (inkludert de forhåndsdefinerte begrepene pollakiuri, polyuri og nokturi) ble observert hyppigere hos pasienter behandlet med empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3,5 %, empagliflozin 25 mg: 3,3 %) sammenlignet med placebo (1,4 %). Økt urinering var for det meste av mild eller moderat intensitet. Frekvensen av rapportert nokturi var den samme for placebo og empagliflozin (< 1 %).

#### Urinveisinfeksjon

Frekvensen av urinveisinfeksjon rapportert som en bivirkning var den samme for pasienter behandlet med empagliflozin 25 mg og placebo (7,0 % og 7,2 %) og høyere med empagliflozin 10 mg (8,8 %). Som for placebo ble urinveisinfeksjon hyppigere rapportert for empagliflozin hos pasienter med tidligere kronisk eller tilbakevendende urinveisinfeksjoner. Intensiteten (mild, moderat, alvorlig) av urinveisinfeksjon var den samme hos pasienter behandlet med empagliflozin og placebo. Urinveisinfeksjon ble rapportert hyppigere hos kvinner behandlet med empagliflozin sammenlignet med placebo. Det var ingen forskjell hos menn.

#### Volumdeplesjon

Frekvensen av volumdeplesjon (inkludert de forhåndsdefinerte begrepene redusert blodtrykk (ambulerende), redusert systolisk blodtrykk, dehydrering, hypotensjon, hypovolemi, ortostatisk hypotensjon og synkope) var den samme for pasienter behandlet med empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,4 %) og placebo (0,3 %). Frekvensen av volumdeplesjon var høyere hos pasienter over 75 år behandlet med empagliflozin 10 mg (2,3 %) eller empagliflozin 25 mg: (4,3 %) sammenlignet med placebo (2,1 %).

#### Økt serumkreatinin/ redusert glomerulær filtrasjonsrate

Den totale hyppigheten av pasienter med økt serumkreatinin og redusert glomerulær filtrasjonsrate var tilsvarende for empagliflozin og placebo (økt serumkreatinin: empagliflozin 10 mg 0,6 %, empagliflozin 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %, og redusert glomerulær filtrasjonsrate: empagliflozin 10 mg 0,1 %, empagliflozin 25 mg 0 %, placebo 0,3 %). Initial økning i kreatinin og initial reduksjon i estimert glomerulær filtrasjonsrate hos pasienter behandlet med empagliflozin var generelt forbigående under kontinuerlig behandling eller reversibel etter seponering av behandling.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å kontinuerlig overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

### Symptomer

Enkelt doser på opptil 800 mg empagliflozin (tilsvarende 32 ganger den høyeste anbefalte daglige dosen) hos friske frivillige og gjentatte daglige doser på opptil 100 mg empagliflozin (tilsvarende 4 ganger den høyeste anbefalte daglige dosen) ga ingen toksisitet i kontrollerte kliniske studier hos pasienter med diabetes type 2. Empagliflozin økte utskillelsen av glukose som førte til en økning i urinvolumet. Den observerte økningen i urinvolum var ikke doseavhengig og er ikke klinisk relevant. Det er ingen erfaring med doser over 800 mg hos mennesker.

### Behandling

Ved tilfelle overdosering bør behandling initieres i henhold til pasientens kliniske status. Fjerning av empagliflozin ved hemodialyse er ikke undersøkt.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, andre blodglukosesenkende midler, ekskl. insulin, ATC-kode: A10BX12

### Virkningsmekanisme

Empagliflozin er en reversibel, potent ( $IC_{50}$  av 1,3 nmol) og selektiv, kompetitiv hemmer av natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2). Empagliflozin hemmer ikke andre glukosetransportører som er viktige for glukosetransport inn i perifert vev og er 5000 ganger mer selektiv for SGLT2 versus SGLT1, hovedtransportøren ansvarlig for glukoseabsorpsjon i tarmen. SGLT2 uttrykkes i stor grad i nyrene, mens uttrykking i annet vev er fraværende eller svært lav. SGLT2 er hovedtransportør, ansvarlig for reabsorpsjonen av glukose fra det glomerulære filtratet tilbake inn i sirkulasjon. Hos pasienter med diabetes type 2 og hyperglykemi filtreres og reabsorberes en større mengde med glukose.

Empagliflozin forbedrer glykemisk kontroll hos pasienter med diabetes type 2 ved å redusere renal glukosereabsorpsjon. Glukosemengden som fjernes av nyrene gjennom denne glukoseutskillende mekanismen avhenger av blodglukosekonsentrasjonen og GFR. Hemming av SGLT2 blant pasienter med diabetes type 2 med hyperglykemi øker glukoseutskillelsen i urinen. Oppstart av empagliflozin øker i tillegg utskillelse av natrium hvilket gir en osmotisk diurese som fører til redusert intravaskulært volum.

Hos pasienter med diabetes type 2, økte utskillelse av glukose i urin umiddelbart etter den første dosen med empagliflozin og vedvarte gjennom hele doseringsintervallet på 24 timer. Den økte utskillelse av glukose i urin, ble opprettholdt gjennom en 4 uker lang behandlingsperiode, og gjennomsnittet var omtrent 78 g/dag. Økt utskillelse av glukose i urin resulterte i en umiddelbar reduksjon i glukosenivået i plasma hos pasienter med diabetes type 2.

Empagliflozin forbedrer både fastende og postprandialt glukosenivå i plasma. Virkningsmekanismen av empagliflozin er uavhengig av betacellefunksjon og insulin, og dette bidrar til en lav risiko for hypoglykemi. Forbedring av surrogatmarkører for betacellefunksjon, inkludert HOMA- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), ble observert. Kaloritap i forbindelse med glukoseutskillelse i urin, forbindes i tillegg med tap av kroppsfett og vektreduksjon. Glukosurien observert med empagliflozin ledsages av diurese som kan bidra til vedvarende og moderat blodtrykksreduksjon. Glukosurien, natriuresen og den osmotiske diuresen observert med empagliflozin kan bidra til forbedringen av kardiovaskulære resultater.

## Klinisk effekt og sikkerhet

Både forbedring av glykemisk kontroll og reduksjon av kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er en integrert del av behandlingen av diabetes type 2.

Glykemisk effekt og kardiovaskulære resultater har blitt undersøkt hos totalt 14 663 pasienter med diabetes type 2 som ble behandlet i 12 dobbeltblinde, placebo- og aktiv-kontrollerte kliniske studier, hvor 9295 fikk empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4165 pasienter; empagliflozin 25 mg: 5130 pasienter). Fem studier hadde behandlingsvarighet på 24 uker. I forlengelser av disse og andre studier ble pasienter eksponert for empagliflozin i opptil 102 uker.

Behandling med empagliflozin som monoterapi og i kombinasjon med metformin, pioglitazon, sulfonylurea, DPP-4-hemmere og insulin, fører til klinisk relevant forbedring av HbA1c, fastende plasmaglukose (FPG), kroppsvekt og systolisk og diastolisk blodtrykk. Administrering av empagliflozin 25 mg førte til at en høyere andel av pasientene oppnådde et HbA1c-mål på mindre enn 7 % og færre pasienter trengte ytterligere blodsukkersenkende behandling sammenlignet med empagliflozin 10 mg og placebo. Høyere HbA1c ved baseline ble forbundet med større reduksjon i HbA1c. I tillegg reduserte empagliflozin som tillegg til standard behandling kardiovaskulær mortalitet hos pasienter med diabetes type 2 og etablert kardiovaskulær sykdom.

### *Monoterapi*

Effekt og sikkerhet av empagliflozin som monoterapi ble evaluert i en 24 uker lang dobbeltblind, placebo- og aktiv- kontrollert studie av behandlingsnaive pasienter. Behandling med empagliflozin førte til en statistisk signifikant ( $p < 0,0001$ ) reduksjon av HbA1c sammenlignet med placebo (Tabell 2) og en klinisk relevant reduksjon av FPG.

I en forhåndsspesifisert analyse av pasienter ( $N=201$ ) med baseline HbA1c  $\geq 8,5$  %, førte behandling til en reduksjon av HbA1c fra baseline på -1,44 % for empagliflozin 10 mg, -1,43 % for empagliflozin 25 mg, -1,04 % for sitagliptin, og en økning på 0,01 % for placebo.

I den dobbeltblinde placebokontrollerte forlengelsen av denne studien ble reduksjoner av HbA1c, kroppsvekt og blodtrykk opprettholdt frem til uke 76.

Tabell 2: Effektresultater av en 24 uker lang placebokontrollert studie av empagliflozin som monoterapi<sup>a</sup>

	Placebo	Jardiance		Sitagliptin
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
<b>HbA1c (%)</b>				
Baseline (gjennomsnitt)	7,91	7,87	7,86	7,85
Endring fra baseline <sup>1</sup>	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Forskjell fra placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-0,74* (-0,90, -0,57)	-0,85* (-1,01, -0,69)	-0,73 (-0,88, -0,59) <sup>3</sup>
N	208	204	202	200
<b>Pasienter (%) som oppnådde HbA1c &lt; 7 % med baseline HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
<b>Kroppsvekt (kg)</b>				
Baseline (gjennomsnitt)	78,23	78,35	77,80	79,31
Endring fra baseline <sup>1</sup>	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Forskjell fra placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)	0,52 (-0,04, 1,00) <sup>3</sup>
N	228	224	224	223
<b>SBT (mmHg)<sup>4</sup></b>				
Baseline (gjennomsnitt)	130,4	133,0	129,9	132,5
Endring fra baseline <sup>1</sup>	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Forskjell fra placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) <sup>3</sup>

<sup>a</sup> Fullt analysesett (FAS) ved bruk av LOCF (last observation carried forward) før ytterligere blodsukkersenkende behandling

<sup>1</sup> Gjennomsnitt justert for baselineverdi

<sup>2</sup> Ikke evaluert for statistisk signifikans som et resultat av den sekvensielle bekreftende testprosedyren

<sup>3</sup> 95 % KI

<sup>4</sup> LOCF, verdier etter ytterligere blodtrykkssenkende behandling.

\*p-verdi < 0,0001

### *Kombinasjonsbehandling*

#### *Empagliflozin som tillegg til metformin, sulfonylurea, pioglitazon*

Empagliflozin som tillegg til metformin, metformin og sulfonylurea, eller pioglitazon med eller uten metformin førte til statistisk signifikante reduksjoner ( $p < 0,0001$ ) i HbA1c og kroppsvekt sammenlignet med placebo (Tabell 3). Det førte også til en klinisk relevant reduksjon i FPG (fastende plasma-glukose), og systolisk og diastolisk blodtrykk sammenlignet med placebo.

I den dobbeltblinde placebokontrollerte forlengelsen av disse studiene, ble reduksjoner av HbA1c, kroppsvekt og blodtrykk opprettholdt frem til uke 76.

Tabell 3: Effekteresultater av 24 uker lange placebokontrollerte studier<sup>a</sup>

<b>Tillegg til metforminbehandling</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	207	217	213
<b>HbA1c (%)</b>			
Baseline (gjennomsnitt)	7,90	7,94	7,86
Endring fra baseline <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Forskjell fra placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
<b>Pasienter (%) som oppnådde HbA1c &lt; 7 % med baseline HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
<b>Kroppsvekt (kg)</b>			
Baseline (gjennomsnitt)	79,73	81,59	82,21
Endring fra baseline <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Forskjell fra placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
<b>SBT (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Baseline (gjennomsnitt)	128,6	129,6	130,0
Endring fra baseline <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Forskjell fra placebo <sup>1</sup> (95 % KI)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
<b>Tillegg til behandling med metformin og et sulfonylurea</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	225	225	216
<b>HbA1c (%)</b>			
Baseline (gjennomsnitt)	8,15	8,07	8,10
Endring fra baseline <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77
Forskjell fra placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
<b>Pasienter (%) som oppnådde HbA1c &lt; 7 % med baseline HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
<b>Kroppsvekt (kg)</b>			
Baseline (gjennomsnitt)	76,23	77,08	77,50
Endring fra baseline <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Forskjell fra placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
<b>SBT (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Baseline (gjennomsnitt)	128,8	128,7	129,3
Endring fra baseline <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5
Forskjell fra placebo <sup>1</sup> (95 % KI)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)

<b>Tillegg til pioglitazon +/- metforminbehandling</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	165	165	168
<b>HbA1c (%)</b>			
Baseline (gjennomsnitt)	8,16	8,07	8,06
Endring fra baseline <sup>1</sup>	-0,11	-0,59	-0,72
Forskjell fra placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
<b>Pasienter (%) som oppnådde HbA1c &lt; 7 % med baseline HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	7,7	24	30
N	165	165	168
<b>Kroppsvekt (kg)</b>			
Baseline (gjennomsnitt)	78,1	77,97	78,93
Endring fra baseline <sup>1</sup>	0,34	-1,62	-1,47
Forskjell fra placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
<b>SBT (mmHg)<sup>3</sup></b>			
Baseline (gjennomsnitt)	125,7	126,5	126
Endring fra baseline <sup>1</sup>	0,7	-3,1	-4,0
Forskjell fra placebo <sup>1</sup> (95 % KI)		-3,9 (-6,23, -1,50)	-4,7 (-7,08, -2,37)

<sup>a</sup> Fullt analysesett (FAS) ved bruk av LOCF (last observation carried forward) før ytterligere blodsukkersenkende behandling

<sup>1</sup> Gjennomsnitt justert for baselineverdi

<sup>2</sup> Ikke evaluert for statistisk signifikans som et resultat av den sekvensielle bekreftende testprosedyren

<sup>3</sup> LOCF, verdier etter ytterligere blodtrykkssenkende behandling

\* p-verdi < 0,0001

#### *I kombinasjon med metformin hos behandlingsnaive pasienter*

En studie med faktorielt design over 24 uker ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av empagliflozin hos behandlingsnaive pasienter. Behandling med empagliflozin i kombinasjon med metformin (5 mg/500 mg, 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/500 mg, og 12,5 mg/1000 mg to ganger daglig) gav statistisk signifikante forbedringer i HbA1c (Tabell 4), og førte til større reduksjon i FPG (sammenlignet med komponentene i monoterapi) og kroppsvekt (sammenlignet med metformin).

Tabell 4: Effektresultater ved 24 uker, hvor empagliflozin i kombinasjon med metformin er sammenlignet med komponentene i monoterapi<sup>a</sup>

	Empagliflozin 10 mg <sup>b</sup>			Empagliflozin 25 mg <sup>b</sup>			Metformin <sup>c</sup>	
	+ Met 1000 mg	+ Met 2000 mg	Ingen Met	+ Met 1000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2000 mg <sup>c</sup>	Ingen Met	1000 mg	2000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
<b>HbA1c (%)</b>								
Baseline (gjennomsnitt)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Endring fra baseline <sup>1</sup>	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Sammenlignet med empa (95% KI) <sup>1</sup>	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Sammenlignet med met (95% KI) <sup>1</sup>	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Met = metformin; empa = empagliflozin

<sup>1</sup> gjennomsnitt justert for baselineverdi

<sup>a</sup> Analysene ble utført på fullt analysesett (FAS) ved bruk av en «observed cases» (OC) tilnærming

<sup>b</sup> Administrert som to likt fordelte doser daglig når det ble gitt sammen med metformin.

<sup>c</sup> Administrert som to likt fordelte doser daglig

\*p≤0.0062 for HbA1c

*Empagliflozin hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med metformin og linagliptin*

Hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med metformin og linagliptin 5 mg, resulterte behandling med både 10 mg og 25 mg empagliflozin i statistisk signifikante (p<0,0001) reduksjoner i HbA1c og kroppsvekt sammenlignet med placebo (Tabell 5). I tillegg førte det til klinisk betydelige reduksjoner i FPG, systolisk og diastolisk blodtrykk sammenlignet med placebo.

Tabell 5: Effektresultater for en 24 ukers placebo-kontrollert studie hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med metformin og linagliptin 5 mg

<b>Tilleggsbehandling til metformin og linagliptin 5 mg</b>			
	<b>Placebo<sup>5</sup></b>	<b>Empagliflozin<sup>6</sup></b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	106	109	110
<b>HbA1c (%)<sup>3</sup></b>			
Baseline (gjennomsnitt)	7,96	7,97	7,97
Endring fra baseline <sup>1</sup>	0,14	-0,65	-0,56
Forskjell fra placebo (95 % KI)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
<b>Pasienter (%) som oppnår HbA1c &lt; 7 % med baseline HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>			
	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
<b>Kroppsvekt (kg)<sup>3</sup></b>			
Baseline (gjennomsnitt)	82,3	88,4	84,4
Endring fra baseline <sup>1</sup>	-0,3	-3,1	-2,5
Forskjell fra placebo (95 % KI)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
<b>SBP (mmHg)<sup>4</sup></b>			
Baseline (gjennomsnitt)	130,1	130,4	131,0
Endring fra baseline <sup>1</sup>	-1,7	-3,0	-4,3
Forskjell fra placebo (95 % KI)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

<sup>1</sup> Gjennomsnitt justert for baselineverdi

<sup>2</sup> Ikke evaluert for statistisk signifikans, ikke del av sekvensiell testprosedyre for sekundærendepunktene

<sup>3</sup> MMRM-modell på FAS (OC) inkluderte baseline HbA1c, baseline eGFR (MDRD), geografisk region, besøk, behandling, og behandling ved besøksinteraksjon. For vekt var baselinevekt inkludert.

<sup>4</sup> MMRM-modell inkluderte baseline SBP og baseline HbA1c som lineær(e) kovariabel(er), og baseline eGFR, geografisk region, behandling, besøk, og besøk ved behandlingsinteraksjon som faste effekter.

<sup>5</sup> Pasienter som var randomisert til placebogruppen fikk placebo pluss 5 mg linagliptin med metformin som bakgrunn

<sup>6</sup> Pasienter som var randomisert til gruppene med empagliflozin 10 mg eller 25 mg, fikk 10 mg eller 25 mg empagliflozin og 5 mg linagliptin med metformin som bakgrunn

\* p-value <0,0001

Reduksjonen fra baseline i HbA1c i en forhåndsdefinert undergruppe pasienter med baseline HbA1c større eller lik 8,5 % var -1,3 % med empagliflozin 10 mg eller 25 mg ved 24 uker (p<0,0001) sammenlignet med placebo.

#### *24 måneders data for empagliflozin som tillegg til metformin, sammenlignet med glimepirid*

I en studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av empagliflozin 25 mg versus glimepirid (opptil 4 mg per dag) hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll på metformin alene, førte daglig behandling med empagliflozin til en større reduksjon av HbA1c (Tabell 6), og en klinisk relevant reduksjon av FPG, sammenlignet med glimepirid. Empagliflozin daglig førte til en statistisk signifikant reduksjon av kroppsvekt, systolisk og diastolisk blodtrykk og en statistisk signifikant lavere andel av pasienter med hyperglykemiske hendelser sammenlignet med glimepirid (2,5 % for empagliflozin, 24,2 % for glimepirid, p< 0,0001).



Tabell 6: Effekteresultater ved uke 104 i en aktivt kontrollert studie som sammenlignet empagliflozin med glimepirid som tillegg til metformin<sup>a</sup>

	<b>Empagliflozin 25 mg</b>	<b>Glimepirid<sup>b</sup></b>
N	765	780
<b>HbA1c (%)</b>		
Baseline (gjennomsnitt)	7,92	7,92
Endring fra baseline <sup>1</sup>	-0,66	-0,55
Forskjell fra glimepirid <sup>1</sup> (97,5 % KI)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
<b>Pasienter (%) som oppnådde HbA1c &lt; 7 % med baseline HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	33,6	30,9
N	765	780
<b>Kroppsvekt (kg)</b>		
Baseline (gjennomsnitt)	82,52	83,03
Endring fra baseline <sup>1</sup>	-3,12	1,34
Forskjell fra glimepirid <sup>1</sup> (97,5 % KI)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
<b>SBT (mmHg)<sup>2</sup></b>		
Baseline (gjennomsnitt)	133,4	133,5
Endring fra baseline <sup>1</sup>	-3,1	2,5
Forskjell fra glimepirid <sup>1</sup> (97,5 % KI)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

<sup>a</sup> Fullt analysesett (FAS) ved bruk av LOCF (last observation carried forward) før ytterligere blodsukkersenkende behandling

<sup>b</sup> Opptil 4 mg glimepirid

<sup>1</sup> Gjennomsnitt justert for baselineverdi

<sup>2</sup> LOCF, verdier etter ytterligere blodtrykkssenkende behandling

\* p-verdi < 0,0001 for ikke-inferioritet og p-verdi = 0,0153 for superioritet

\*\* p-verdi < 0,0001

#### *Tillegg til insulinbehandling*

##### *Empagliflozin som tillegg til flerdosebehandling med insulin*

Effekt og sikkerhet av empagliflozin som tillegg til daglig flerdosebehandling med insulin med eller uten samtidig metforminbehandling ble evaluert i en 52 uker lang dobbeltblind, placebokontrollert studie. Under de første 18 ukene og de siste 12 ukene, ble insulindosen holdt stabil, men ble justert for å oppnå preprandiale glukosenivåer < 100 mg/dl [5,5 mmol/l], og postprandiale glukosenivåer < 140 mg/dl [7,8 mmol/l] mellom uke 19 og 40.

Empagliflozin ga en statistisk signifikant forbedring av HbA1c ved uke 18, sammenlignet med placebo (Tabell 7).

Behandling med empagliflozin førte til en statistisk signifikant reduksjon i HbA1c og insulinsparende effekt ved uke 52 sammenlignet med placebo og en reduksjon av FPG og kroppsvekt.

Tabell 7: Effekteresultater ved uke 18 og 52 i en placebokontrollert studie med empagliflozin som tillegg til daglig flerdosebehandling med insulin med eller uten metformin.

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
<b>HbA1c (%) ved uke 18</b>			
Baseline (gjennomsnitt)	8,33	8,39	8,29
Endring fra baseline <sup>1</sup>	-0,50	-0,94	-1,02
Forskjell fra placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
<b>HbA1c (%) ved uke 52<sup>2</sup></b>			
Baseline (gjennomsnitt)	8,25	8,40	8,37
Endring fra baseline <sup>1</sup>	-0,81	-1,18	-1,27
Forskjell fra placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-0,38*** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
<b>Pasienter (%) som oppnådde HbA1c &lt; 7 % med baseline HbA1c ≥ 7 % ved uke 52</b>	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
<b>Insulindose (IE/dag) ved uke 52<sup>2</sup></b>			
Baseline (gjennomsnitt)	89,94	88,57	90,38
Endring fra baseline <sup>1</sup>	10,16	1,33	-1,06
Forskjell fra placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-8,83# (-15,69, -1,97)	-11,22** (-18,09, -4,36)
N	115	119	118
<b>Kroppsvekt (kg) ved uke 52<sup>2</sup></b>			
Baseline (gjennomsnitt)	96,34	96,47	95,37
Endring fra baseline <sup>1</sup>	0,44	-1,95	-2,04
Forskjell fra placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)

<sup>1</sup> Gjennomsnitt justert for baselineverdi

<sup>2</sup> Uke 19–40: fri insulinjustering for å oppnå forhåndsdefinerte målnivåer for glukose (preprandial < 100 mg/dl (5,5 mmol/l), postprandial < 140 mg/dl (7,8 mmol/l))

\* p-verdi < 0,0001

\*\* p-verdi = 0,0003

\*\*\* p-verdi = 0,0005

# p-verdi = 0,0040

#### *Empagliflozin som tillegg til basalinsulin*

Effekt og sikkerhet av empagliflozin som tillegg til basalinsulin, med eller uten metformin, og/eller sulfonylurea ble evaluert i en 78 uker lang dobbeltblind, placebokontrollert studie. Under de første 18 ukene ble insulindosen holdt stabil, men ble justert for å oppnå FPG < 110 mg/dl i de påfølgende 60 ukene.

Empagliflozin ga en statistisk signifikant forbedring av HbA1c ved uke 18 (Tabell 8).

Empagliflozin førte til en statistisk signifikant reduksjon i HbA1c ved uke 78, og insulinsparende effekt sammenlignet med placebo. I tillegg førte empagliflozin til en reduksjon i FPG, kroppsvekt og blodtrykk.

Tabell 8: Effekteresultater ved uke 18 og 78 i en placebokontrollert studie av empagliflozin som tilleggshandling til basalinsulin med eller uten metformin eller sulfonylurea<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	125	132	117
<b>HbA1c (%) ved uke 18</b>			
Baseline (gjennomsnitt)	8,10	8,26	8,34
Endring fra baseline <sup>1</sup>	-0,01	-0,57	-0,71
Forskjell fra placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
N	112	127	110
<b>HbA1c (%) ved uke 78</b>			
Baseline (gjennomsnitt)	8,09	8,27	8,29
Endring fra baseline <sup>1</sup>	-0,02	-0,48	-0,64
Forskjell fra placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,90, -0,34)
N	112	127	110
<b>Basalinsulindose (IE/dag) ved uke 78</b>			
Baseline (gjennomsnitt)	47,84	45,13	48,43
Endring fra baseline <sup>1</sup>	5,45	-1,21	-0,47
Forskjell fra placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

<sup>a</sup> Fullt analysesett (FAS) - Fullfører brukte LOCF (last observation carried forward) før ytterligere blodsukkersenkende behandling

<sup>1</sup> gjennomsnitt justert for baselineverdi

\* p-verdi < 0,0001

\*\* p-verdi < 0,025

*Pasienter med nedsatt nyrefunksjon, 52 ukers placebokontrollerte data*

Effekt og sikkerhet av empagliflozin som tillegg til antidiabetisk behandling ble evaluert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon i en 52 uker lang dobbeltblind, placebokontrollert studie. Behandling med empagliflozin førte til en statistisk signifikant reduksjon av HbA1c (Tabell 9) og klinisk relevant forbedring av FPG sammenlignet med placebo ved uke 24. Forbedringen av HbA1c, kroppsvekt og blodtrykk ble opprettholdt frem til uke 52.

Tabell 9: Resultater ved uke 24 i en placebokontrollert studie med empagliflozin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og diabetes type 2<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
	eGFR ≥ 60 til < 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>			eGFR ≥ 30 til < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	
N	95	98	97	187	187
<b>HbA1c (%)</b>					
Baseline (gjennomsnitt)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Endring fra baseline <sup>1</sup>	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Forskjell fra placebo <sup>1</sup> (95 % KI)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,42* (-0,56, -0,28)
N	89	94	91	178	175
<b>Pasienter (%) som oppnådde HbA1c &lt; 7 % med baseline HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
<b>Kroppsvekt (kg)<sup>2</sup></b>					
Baseline (gjennomsnitt)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Endring fra baseline <sup>1</sup>	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Forskjell fra placebo <sup>1</sup> (95 % KI)		-1,43 (-2,09, -0,77)	-2,00 (-2,66, -1,34)		-0,91 (-1,41, -0,41)
N	95	98	97	187	187
<b>SBT (mmHg)<sup>2</sup></b>					
Baseline (gjennomsnitt)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Endring fra baseline <sup>1</sup>	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Forskjell fra placebo <sup>1</sup> (95 % KI)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-4,28 (-6,88, -1,68)

<sup>a</sup> Fullt analysesett (FAS) ved bruk av LOCF (last observation carried forward) før ytterligere blodsukkersenkende behandling

<sup>1</sup> Gjennomsnitt justert for baselineverdi

<sup>2</sup> Ikke evaluert for statistisk signifikans som et resultat av den sekvensielle bekreftende testprosedyren

\* p < 0,0001

### Kardiovaskulære resultater

Den dobbeltblinde, placebokontrollerte EMPA-REG OUTCOME-studien sammenlignet sammenslåtte doser av empagliflozin 10 mg og 25 mg med placebo som tillegg til standard behandling hos pasienter med diabetes type 2 og etablert kardiovaskulær sykdom. Totalt ble 7020 pasienter behandlet (empagliflozin 10 mg: 2345, empagliflozin 25 mg: 2342, placebo: 2333) og fulgt i 3,1 år (median). Gjennomsnittsalderen var 63 år, gjennomsnittet av HbA1c var 8,1 %, og 71,5 % var menn. Ved baseline ble 74 % av pasientene behandlet med metformin, 48 % med insulin, og 43 % med sulfonylurea. Omtrent halvparten av pasientene (52,2 %) hadde en eGFR på 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 17,8 % på 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> og 7,7 % på 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Ved uke 12 ble det observert en forbedring i det justerte gjennomsnittet (SE) for HbA1c sammenlignet med baseline på 0,11 % (0,02) for placebogruppen, og 0,65 % (0,02) og 0,71 % (0,02) for gruppene med empagliflozin 10 og 25 mg. Etter de første 12 ukene ble glykemisk kontroll optimalisert uavhengig av studiebehandlingen. Derfor ble effekten mindre ved uke 94, med en forbedring av det justerte gjennomsnittet (SE) for HbA1c på 0,08 % (0,02) for placebogruppen, og 0,50 % (0,02) og 0,55 % (0,02) for gruppene med empagliflozin 10 og 25 mg.

Empagliflozin var overlegen i å redusere det primære, kombinerte endepunktet for kardiovaskulær død, ikke-fatal myokardinfarkt, eller ikke-fatal slag, sammenlignet med placebo. Behandlingseffekten ble drevet av en signifikant reduksjon av kardiovaskulær død uten signifikant endring av ikke-fatal myokardinfarkt, eller ikke-fatal slag. Reduksjonen av kardiovaskulær død var sammenlignbar for empagliflozin 10 mg og 25 mg (Figur 1) og ble bekreftet ved en generelt forbedret overlevelse (Tabell 10).

Effekten mht. å forhindre kardiovaskulær mortalitet har ikke blitt endelig etablert for brukere av DPP-4 hemmere eller hos afroamerikanere fordi disse gruppene var representert i et begrenset utvalg i EMPA-REG OUTCOME-studien.

Tabell 10: Effekt av behandling for det primære komposittendepunktet, komponentene til dette, og mortalitet<sup>a</sup>

	<b>Placebo</b>	<b>Empagliflozin<sup>b</sup></b>
N	2333	4687
<b>Tid til første hendelse av KV død, ikke-fatal MI, eller ikke-fatal slag N (%)</b>	282 (12,1)	490 (10,5)
Hazard ratio mot placebo (95,02 % KI)*		0,86 (0,74, 0,99)
p-verdi for superioritet		0,0382
<b>KV død N (%)</b>	137 (5,9)	172 (3,7)
Hazard ratio mot placebo (95 % KI)		0,62 (0,49, 0,77)
p-verdi		<0,0001
<b>Ikke-fatal MI N (%)</b>	121 (5,2)	213 (4,5)
Hazard ratio mot placebo (95 % KI)		0,87 (0,70, 1,09)
p-verdi		0,2189
<b>Ikke-fatal slag N (%)</b>	60 (2,6)	150 (3,2)
Hazard ratio mot placebo (95 % KI)		1,24 (0,92, 1,67)
p-verdi		0,1638
<b>Mortalitet av alle årsaker N (%)</b>	194 (8,3)	269 (5,7)
Hazard ratio mot placebo (95 % KI)		0,68 (0,57, 0,82)
p-verdi		<0,0001
<b>Ikke-KV mortalitet N (%)</b>	57 (2,4)	97 (2,1)
Hazard ratio mot placebo (95 % KI)		0,84 (0,60, 1,16)

KV = kardiovaskulær, MI = myokardinfarkt

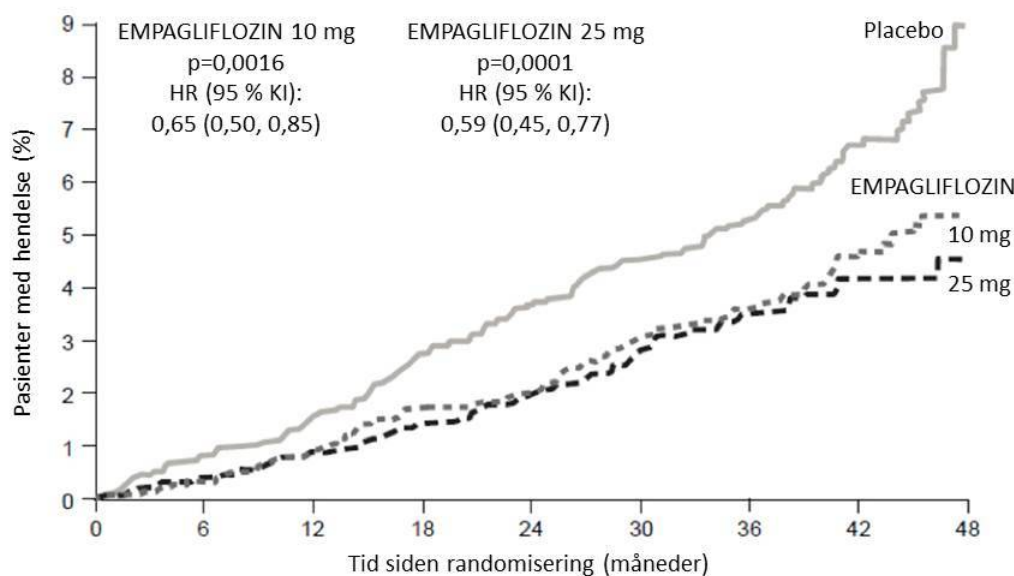
<sup>a</sup> Behandlet sett (TS), dvs. pasienter som hadde fått minst en dose av det legemidlet studien omhandler.

<sup>b</sup> Sammenslåtte doser av empagliflozin 10 mg og 25 mg

\* Fordi data fra studien ble inkludert i en foreløpig analyse, ble et to-sidet 95,02 % konfidensintervall brukt, noe som tilsvarer en p-verdi på mindre enn 0,0498 for signifikans.

Figur 1 Tid til kardiovaskulær død i EMPA-REG OUTCOME-studien

### Individuelle empagliflozin-doser mot placebo



	Antall pasienter								
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2345	2327	2305	2274	2055	1542	1303	847	201
EMPAGLIFLOZIN 25 mg	2342	2324	2303	2282	2073	1537	1314	875	213
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

### Fastende plasmaglukose

I fire placebokontrollerte studier førte behandling med empagliflozin som monoterapi eller tilleggsbehandling til metformin, pioglitazon, eller metformin pluss sulfonylurea til gjennomsnittlige endringer fra baseline av FPG på -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] for empagliflozin 10 mg og -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] for empagliflozin 25 mg sammenlignet med placebo (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]). Denne effekten ble observert etter 24 uker og opprettholdt i 76 uker.

### 2 timers postprandial glukose

Behandling med empagliflozin som tillegg til metformin eller metformin og sulfonylurea førte til en klinisk relevant reduksjon av 2 timers postprandial glukose (mattoleransetest) ved 24 uker (tillegg til metformin: placebo +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl, tillegg til metformin og en sulfonylurea: placebo -2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36,6 mg/dl).

### Pasienter med høy baseline HbA1c > 10 %

I en forhåndsspesifisert analyse av tre fase 3-studier, førte behandling av empagliflozin 25 mg i en åpen design, hos pasienter med alvorlig hyperglykemi (N=184, gjennomsnittlig HbA1c 11,15 %) til en klinisk relevant reduksjon i HbA1c fra baseline på 3,27 % ved uke 24; ingen armer med placebo eller empagliflozin 10 mg ble inkludert i disse studiene.

### Kroppsvekt

I en forhåndsspesifisert samlet analyse av 4 placebokontrollerte studier, førte behandling med empagliflozin til en reduksjon av kroppsvekt (-0,24 kg for placebo, -2,04 kg for empagliflozin 10 mg og -2,26 kg for empagliflozin 25 mg) ved uke 24 som ble opprettholdt frem til uke 52 (-0,16 kg for placebo, -1,96 kg for empagliflozin 10 mg og -2,25 kg for empagliflozin 25 mg).

## Blodtrykk

Effekt og sikkerhet av empagliflozin ble evaluert i en 12 uker lang dobbeltblind, placebokontrollert studie av pasienter med diabetes type 2 og høyt blodtrykk, som fikk forskjellige antidiabetika og opptil 2 antihypertensive legemidler. Behandling med empagliflozin én gang daglig førte til en statistisk signifikant bedring av HbA1c og 24 timers gjennomsnittlig systolisk og diastolisk blodtrykk som vurdert med ambulerende blodtryksregistrering (Tabell 11). Behandling med empagliflozin reduserte sittende SBT og DBT.

Tabell 11: Effekteresultater ved uke 12 i en placebokontrollert studie med empagliflozin hos pasienter med diabetes type 2 og ukontrollert blodtrykk<sup>a</sup>

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
<b>HbA1c (%) ved uke 12<sup>1</sup></b>			
Baseline (gjennomsnitt)	7,90	7,87	7,92
Endring fra baseline <sup>2</sup>	0,03	-0,59	-0,62
Forskjell fra placebo <sup>2</sup> (95 % KI)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
<b>24 timers SBT ved uke 12<sup>3</sup></b>			
Baseline (gjennomsnitt)	131,72	131,34	131,18
Endring fra baseline <sup>4</sup>	0,48	-2,95	-3,68
Forskjell fra placebo <sup>4</sup> (95 % KI)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
<b>24 timers DBT ved uke 12<sup>3</sup></b>			
Baseline (gjennomsnitt)	75,16	75,13	74,64
Endring fra baseline <sup>5</sup>	0,32	-1,04	-1,40
Forskjell fra placebo <sup>5</sup> (95 % KI)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

<sup>a</sup> Fullt analysesett (FAS)

<sup>1</sup> LOCF, verdier etter ytterligere blodsukkersenkende behandling

<sup>2</sup> Gjennomsnitt justert for baseline HbA1c, baseline eGFR, geografisk region og antall antihypertensive legemidler

<sup>3</sup> LOCF, verdier etter å ha tatt ytterligere blodsukkersenkende behandling eller endring av ytterligere blodtrykkssenkende behandling

<sup>4</sup> Gjennomsnitt justert for baseline SBT, baseline HbA1c, baseline eGFR, geografisk region og antall antihypertensive legemidler

<sup>5</sup> Gjennomsnitt justert for baseline DBT, baseline HbA1c, baseline eGFR, geografisk region og antall antihypertensive legemidler

\* p-verdi < 0,0001

\*\* p-verdi < 0,001

I en forhåndsspesifisert samlet analyse av 4 placebokontrollerte studier førte behandling med empagliflozin til en reduksjon av systolisk blodtrykk (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) sammenlignet med placebo (-0,5 mmHg) og av diastolisk blodtrykk (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) sammenlignet med placebo (-0,5 mmHg) ved uke 24 som ble opprettholdt frem til uke 52.

## Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Jardiance i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved diabetes mellitus type 2 (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Farmakokinetikken til empagliflozin er nøye beskrevet hos friske frivillige og pasienter med diabetes type 2. Etter oral administrering ble empagliflozin raskt absorbert og maksimal plasmakonsentrasjon forekom ved en median  $t_{\max}$  på 1,5 timer etter inntak. Deretter sank plasmakonsentrasjonen på en bifasisk måte med en rask distribusjonsfase og en relativt langsom terminalfase. Steady state gjennomsnittlig AUC og  $C_{\max}$  i plasma var 1870 nmol.t og 259 nmol/l med empagliflozin 10 mg og 4740 nmol.t og 687 nmol/l med empagliflozin 25 mg én gang daglig. Systemisk eksponering av empagliflozin økte på en doseproporsjonal måte. Empagliflozins parametere for enkeltdose og steady state farmakokinetikk var de samme, noe som antyder en lineær farmakokinetikk med hensyn til tid. Det var ingen kliniske relevante forskjeller i farmakokinetikken til empagliflozin mellom friske frivillige og pasienter med diabetes type 2.

Administrering av empagliflozin 25 mg etter inntak av et fettrikt og kaloririkt måltid førte til litt lavere eksponering; AUC sank med omtrent 16 % og  $C_{\max}$  med omtrent 37 % sammenlignet med fastende tilstand. Den observerte effekten av mat på farmakokinetikken til empagliflozin ble ikke ansett som klinisk relevant og empagliflozin kan administreres med eller uten mat.

### Distribusjon

Basert på den farmakokinetiske analysen ble tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady state, beregnet til 73,8 l. Etter administrering av en oral oppløsning med [ $^{14}\text{C}$ ]-empagliflozin til friske frivillige, var fordelingen til røde blodceller omtrent 37 % og plasmaproteinbinding 86 %.

### Biotransformasjon

Ingen større metabolitter av empagliflozin ble påvist i humant plasma, de mest hyppige metabolittene var tre glukuronidkonjugater (2-, 3-, og 6-O glukuronid). Systemisk eksponering av hver metabolitt var lavere enn 10 % av totalt legemiddelrelatert materiale. *In vitro*-studier tydet på at empagliflozin hos mennesker, primært metaboliseres gjennom glukuronidering av uridin 5'-difosfat-glukuronsyltransferasene UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 og UGT1A9.

### Eliminasjon

Den tilsynelatende terminale eliminasjonshalveringstiden for empagliflozin ble beregnet til 12,4 timer og tilsynelatende clearance var 10,6 l/timer, basert på den farmakokinetiske analysen. Inter-individ- og restvariasjoner for clearance av empagliflozin var henholdsvis 39,1 % og 35,8 %. Med én daglig dose ble steady state plasmakonsentrasjon av empagliflozin nådd med den femte dosen. Det ble observert opptil 22 % akkumulering ved steady state, med hensyn til AUC i plasma, noe som var overensstemmende med halveringstiden. Etter administrering av en oral oppløsning med [ $^{14}\text{C}$ ] empagliflozin til friske frivillige, ble omtrent 96 % av den legemiddelrelaterte radioaktiviteten eliminert i feces (41 %) eller urin (54 %). Hoveddelen av legemiddelrelatert radioaktivitet som ble funnet i feces var uendret substans og omtrent halvparten av legemiddelrelatert radioaktivitet funnet i urin var uendret substans.

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 - < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) og pasienter med nyresvikt/terminal nyresykdom (ESRD), økte AUC av empagliflozin med henholdsvis omtrent 18 %, 20 %, 66 %, og 48 %, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Maksimalt plasmanivå av empagliflozin var omtrent det samme hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon og nyresvikt/ESRD som hos personer med normal nyrefunksjon. Maksimalt plasmanivå av empagliflozin var stort sett 20 % høyere hos pasienter med lett og alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Den



populasjonsfarmakokinetiske analysen viste at tilsynelatende oral clearance av empagliflozin ble redusert med en reduksjon av eGFR, noe som førte til en økning i legemiddeleksponeringen.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon i henhold til Child-Pugh klassifisering, økte AUC av empagliflozin med henholdsvis omtrent 23 %, 47 % og 75 % og  $C_{max}$  med omtrent 4 %, 23 % og 48 %, sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon.

#### *Kroppsmasseindeks*

Kroppsmasseindeks hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til empagliflozin basert på den populasjonsfarmakokinetiske analysen. I denne analysen ble AUC beregnet å være 5,82 %, 10,4 % og 17,3 % lavere hos personer med en BMI på henholdsvis 30, 35 og 45 kg/m<sup>2</sup>, sammenlignet med personer med en kroppsmasseindeks på 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Kjønn*

Kjønn hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til empagliflozin basert på den populasjonsfarmakokinetiske analysen.

#### *Rase*

I den populasjonsfarmakokinetiske analysen ble AUC beregnet til å være 13,5 % høyere hos asiater med en kroppsmasseindeks på 25 kg/m<sup>2</sup>, sammenlignet med ikke-asiater med en kroppsmasseindeks på 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Eldre*

Alder hadde ingen klinisk relevant påvirkning på farmakokinetikken til empagliflozin basert på den populasjonsfarmakokinetiske analysen.

#### *Pediatrik populasjon*

Studier som beskriver farmakokinetikken til empagliflozin hos pediatriske pasienter er ikke utført.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet, fertilitet og tidlig embryoutvikling.

I langtids toksisitetsstudier på gnagere og hunder, ble det observert tegn på toksisitet ved eksponering større enn eller lik 10 ganger den kliniske dosen med empagliflozin. Det meste av toksisiteten samsvarte med sekundær farmakologi relatert til glukosetap i urin og ubalanse i elektrolytter, inkludert redusert kroppsvekt og kroppsfett, økt matinntak, diaré, dehydrering, redusert serumglukose og økning i andre serumparametere som reflekterer økt proteinmetabolisme og glukoneogenese, endringer i urin som polyuri og glukosuri, og mikroskopiske endringer inkludert mineralisering i nyrer og noen bløtvev og vaskulære vev. Mikroskopisk bevis på effekten av overdreven farmakologi på nyren, som ble observert hos noen arter, inkluderte tubulær dilatasjon og tubulær og bekken-mineralisering ved omtrent 4 ganger den kliniske AUC-eksponeringen av empagliflozin forbundet med dosen på 25 mg.

Empagliflozin er ikke gentoksisk.

I en toårig karsinogenitetsstudie økte ikke empagliflozin forekomsten av tumorer hos hannrotter opptil den høyeste dosen på 700 mg/kg/dag, noe som tilsvarer omtrent 72 ganger den maksimale kliniske AUC-eksponeringen av empagliflozin. Hos hannrotter ble det observert behandlingsrelaterte godartede vaskulære proliferative lesjoner (hemangiomer) på den mesenteriske lymfeknuten ved de høyeste dosene, men ikke ved 300 mg/kg/dag, noe som tilsvarer omtrent 26 ganger den maksimale kliniske eksponeringen for empagliflozin. Interstitielle celletumorer i testiklene ble observert med en høyere forekomst hos rotter ved 300 mg/kg/dag og over, men ikke ved 100 mg/kg/dag, noe som tilsvarer omtrent 18 ganger den maksimale kliniske eksponeringen for empagliflozin. Begge tumortyper er vanlige hos rotter og er mest sannsynlig ikke relevant hos mennesker.

Empagliflozin økte ikke forekomsten av tumorer hos hannrotter ved doser på opptil 1000 mg/kg/dag, noe som tilsvarer omtrent 62 ganger den maksimale kliniske eksponeringen av empagliflozin. Empagliflozin induerte nyretumorer hos hannmus ved 1000 mg/kg/dag, men ikke ved 300 mg/kg/dag, noe som tilsvarer omtrent 11 ganger den maksimale kliniske eksponeringen for empagliflozin. Dannelsen av disse tumorene avhenger av den naturlige predisposisjonen hos hannmus for nyrepatologi og en metabolisme som ikke gjenspeiles hos mennesker. Nyretumorene hos hannmus er ikke ansett som relevant for mennesker.

Ved eksponeringer, langt over terapeutiske doser hos mennesker, hadde empagliflozin ingen negativ effekt på fertilitet eller tidlig embryoutvikling. Empagliflozin administrert i løpet av organogenesen var ikke teratogent. Kun ved maternale toksiske doser, forårsaket empagliflozin også bøyde ekstremitetsben hos rotter og økt embryoføtal tap hos kaniner.

I pre- og postnatale toksisitetstudier med rotter ble redusert vektøkning sett hos avkommet ved maternal eksponering på omtrent 4 ganger den maksimale kliniske eksponeringen overfor empagliflozin. Det ble ikke sett en slik effekt ved systemisk eksponering lik den maksimale kliniske eksponeringen overfor empagliflozin. Relevansen av dette funnet i forhold til mennesker er usikker.

I en toksisitetstudie hos juvenile rotter, med administrering av empagliflozin fra postnatal dag 21 til postnatal dag 90, ble ikke-skadelig, minimal til mild renal tubular og pelvisk dilatasjon kun observert ved 100 mg/kg/dag, som tilsvarer omtrent 11 ganger maksimal klinisk dose på 25 mg. Disse funnene var fraværende etter en 13 ukers periode uten legemiddel.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Laktosemonohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Hydroksypropylcellulose  
Krysskarmellosenatrium  
Vannfri kolloidal silika  
Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

Hypromellose  
Titandioksid (E171)  
Talkum  
Makrogol (400)  
Gult jernoksid (E172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PVC/aluminium perforerte endoseblistere.

Pakningsstørrelser med 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 filmdrasjerte tablett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel eller avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

### Jardiance 10 mg tablett, filmdrasjert

EU/1/14/930/010  
EU/1/14/930/011  
EU/1/14/930/012  
EU/1/14/930/013  
EU/1/14/930/014  
EU/1/14/930/015  
EU/1/14/930/016  
EU/1/14/930/017  
EU/1/14/930/018

### Jardiance 25 mg tablett, filmdrasjert

EU/1/14/930/001  
EU/1/14/930/002  
EU/1/14/930/003  
EU/1/14/930/004  
EU/1/14/930/005  
EU/1/14/930/006  
EU/1/14/930/007  
EU/1/14/930/008  
EU/1/14/930/009

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første godkjenning: 22. mai 2014

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG  
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 19400  
Hellas

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jardiance 10 mg filmdrasjerte tablett  
empagliflozin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 10 mg empagliflozin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose, se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 x 1 tablett, filmdrasjerte  
10 x 1 filmdrasjerte tablett  
14 x 1 filmdrasjerte tablett  
28 x 1 filmdrasjerte tablett  
30 x 1 filmdrasjerte tablett  
60 x 1 filmdrasjerte tablett  
70 x 1 filmdrasjerte tablett  
90 x 1 filmdrasjerte tablett  
100 x 1 filmdrasjerte tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/930/010 7 tabletter  
EU/1/14/930/011 10 tabletter  
EU/1/14/930/012 14 tabletter  
EU/1/14/930/013 28 tabletter  
EU/1/14/930/014 30 tabletter  
EU/1/14/930/015 60 tabletter  
EU/1/14/930/016 70 tabletter  
EU/1/14/930/017 90 tabletter  
EU/1/14/930/018 100 tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Jardiance 10 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**Blisterpakning (perforeert)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jardiance 10 mg tablett  
empagliflozin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Boehringer Ingelheim

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jardiance 25 mg filmdrasjerte tablett  
empagliflozin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 25 mg empagliflozin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose, se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 x 1 filmdrasjerte tablett  
10 x 1 filmdrasjerte tablett  
14 x 1 filmdrasjerte tablett  
28 x 1 filmdrasjerte tablett  
30 x 1 filmdrasjerte tablett  
60 x 1 filmdrasjerte tablett  
70 x 1 filmdrasjerte tablett  
90 x 1 filmdrasjerte tablett  
100 x 1 filmdrasjerte tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/930/001 7 tabletter  
EU/1/14/930/002 10 tabletter  
EU/1/14/930/003 14 tabletter  
EU/1/14/930/004 28 tabletter  
EU/1/14/930/005 30 tabletter  
EU/1/14/930/006 60 tabletter  
EU/1/14/930/007 70 tabletter  
EU/1/14/930/008 90 tabletter  
EU/1/14/930/009 100 tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Jardiance 25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**Blisterpakning (perforert)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jardiance 25 mg tablett  
empagliflozin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Boehringer Ingelheim

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

**Jardiance 10 mg tablett, filmdrasjert**  
**Jardiance 25 mg tablett, filmdrasjert**  
empagliflozin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Jardiance er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Jardiance
3. Hvordan du bruker Jardiance
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Jardiance
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Jardiance er og hva det brukes mot**

Jardiance inneholder virkestoffet empagliflozin som virker ved å blokkere et protein i nyrene kalt natriumglukose kotransportør 2 (SGLT2). SGLT2 hindrer at glukose skilles ut i urinen ved å absorbere glukose inn i blodstrømmen når blodet filtreres i nyrene. Ved å blokkere dette proteinet sørger dette legemidlet for at glukose (blodsukker), natrium (salt) og vann fjernes gjennom urinen. Glukosenivået i blodet ditt, som er for høyt på grunn av diabetes type 2, blir dermed redusert.

- Jardiance brukes til å behandle diabetes type 2 hos voksne pasienter (18 år og eldre), som ikke kan kontrolleres med diett og fysisk aktivitet alene.
- Jardiance kan brukes uten andre legemidler hos pasienter som ikke kan ta metformin (et annet legemiddel mot diabetes).
- Jardiance kan også brukes sammen med andre legemidler til behandling av diabetes. Dette kan være legemidler som tas gjennom munnen eller som gis ved injeksjon, slik som insulin.

Det er viktig at du fortsetter med dietten og den fysiske aktiviteten slik som lege, apotek eller sykepleier har fortalt deg.

Hva er diabetes type 2?

Diabetes type 2 er en sykdom som både kan være arvelig og kan være relatert til livsstil. Hvis du har diabetes type 2, lager ikke bukspyttkjertelen din nok insulin til å kontrollere glukosenivået i blodet ditt, og kroppen din klarer ikke å bruke sitt eget insulin effektivt. Dette fører til høyt glukosenivå i blodet ditt, noe som kan føre til medisinske problemer som hjertesykdom, nyresykdom, blindhet og dårlig sirkulasjon i bena.

## 2. Hva du må vite før du bruker Jardiance

### Bruk ikke Jardiance:

- dersom du er allergisk overfor empagliflozin eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

### Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet og under behandling:

- om hva du kan gjøre for å hindre dehydrering
- dersom du har diabetes type 1. Denne typen starter som regel når du er ung og kjennetegnes ved at kroppen din ikke produserer insulin.
- dersom du opplever raskt vekttap, kvalme eller oppkast, magesmerter, overdreven tørste, rask og dyp pust, forvirring, unormal søvnighet eller tretthet (fatigue), søtlig lukt fra pusten, en søt eller metallisk smak i munnen eller unormal lukt fra urinen eller svetten din, må du umiddelbart kontakte lege eller nærmeste sykehus. Disse symptomene kan være et tegn på diabetisk ketoacidose – en tilstand du kan få ved diabetes på grunn av forhøyede nivåer av ketonlegemer i urinen eller blodet ditt, noe som påvises i tester. Risikoen for å utvikle diabetisk ketoacidose kan være forhøyet ved langvarig faste, høyt alkoholinntak, dehydrering, brå reduksjon i insulindosen eller økt insulinbehov på grunn av større operasjoner eller alvorlig sykdom.
- dersom du har alvorlige nyreproblemer - det kan hende legen din ber deg prøve et annet legemiddel.
- dersom du er 75 år eller eldre kan økt vannlating på grunn av legemidlet påvirke væskebalansen i kroppen din og øke faren for dehydrering. Mulige kjennetegn er beskrevet i avsnitt 4, «Mulige bivirkninger» under «dehydrering».
- dersom du er 85 år eller eldre bør du ikke begynne å ta Jardiance.
- dersom du kaster opp, har diaré eller feber, eller hvis du ikke er i stand til å spise eller drikke. Dette kan forårsake dehydrering. Det kan hende legen din ber deg slutte med Jardiance til du blir bedre for å forhindre for stort væsketap.
- dersom du har en alvorlig infeksjon i nyrene eller urinveiene med feber. Det kan hende legen din ber deg slutte med Jardiance til du blir bedre.

### Fotpleie

Som for alle diabetespasienter er det viktig at du undersøker føttene dine regelmessig og følger alle rådene om fotpleie som du har fått av helsepersonell.

### Uringlukose

På grunn av virkemåten til dette legemidlet vil urinen din teste positivt for sukker mens du tar dette legemidlet.

### Barn og ungdom

Jardiance er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år, fordi det ikke har vært undersøkt i denne gruppen.

### Andre legemidler og Jardiance

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er viktig å informere legen din:

- dersom du tar et legemiddel som brukes til å fjerne vann fra kroppen (diuretika). Det kan hende legen din ber deg slutte med Jardiance. Mulige kjennetegn på at du mister for mye væske fra kroppen er beskrevet i avsnitt 4, «Mulige bivirkninger».
- dersom du tar andre legemidler som reduserer sukkermengden i blodet, som insulin eller et sulfonylureapreparat. Det kan hende legen din vil redusere dosen av de andre legemidlene for å hindre at blodsukkeret ditt blir for lavt (hypoglykemi).



### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Ikke bruk Jardiance hvis du er gravid. Det er ikke kjent om Jardiance er skadelig for det ufødte barnet. Ikke bruk Jardiance hvis du ammer. Det er ikke kjent om Jardiance går over i morsmelk hos mennesker.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Jardiance har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Bruk av dette legemidlet i kombinasjon med legemidler som kalles sulfonylurea eller med insulin kan forårsake for lavt blodsukker (hypoglykemi), som kan gi symptomer som skjelving, svetting og synsforstyrrelser, og kan påvirke evnen din til å kjøre bil og bruke maskiner. Ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner hvis du føler deg svimmel mens du tar Jardiance.

### **Jardiance inneholder laktose**

Jardiance inneholder laktose (melkesukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor visse sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

## **3. Hvordan du bruker Jardiance**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Hvor mye du skal ta**

- Startdosen med Jardiance er én 10 mg tablett én gang daglig. Legen din vil avgjøre om dosen din skal økes til 25 mg én gang daglig.
- Det kan hende legen din begrenser dosen til 10 mg én gang daglig hvis du har problemer med nyrene.
- Legen din vil forskrive den styrken som er riktig for deg. Du må ikke forandre dosen med mindre legen din har bedt deg gjøre det.

### **Slik tar du dette legemidlet**

- Svelg tablettene hel med vann.
- Du kan ta tablettene med eller uten mat.
- Du kan ta tablettene når som helst på dagen, men prøv å ta den til samme tid hver dag. Dette vil hjelpe deg til å huske på å ta den.

Legen din kan forskrive Jardiance sammen med et annet legemiddel mot diabetes. Husk å ta alle legemidlene som anbefalt av legen for å oppnå best resultat for din helse.

Diett og fysisk aktivitet kan hjelpe kroppen din til å bruke blodsukkeret bedre. Det er viktig at du fortsetter med den dietten og fysiske aktiviteten som legen din har anbefalt mens du bruker Jardiance.

### **Dersom du tar for mye av Jardiance**

Rådfør deg med lege, eller oppsøk sykehus, dersom du tar for mye av Jardiance. Ta med deg legemiddelpakningen.

### **Dersom du har glemt å ta Jardiance**

Hva du skal gjøre dersom du har glemt å ta tablettene avhenger av hvor lenge det er til du skal ta neste dose.

- Dersom det er 12 timer eller mer til din neste dose, kan du ta Jardiance så snart du husker det. Ta deretter den neste dosen til vanlig tid.
- Dersom det er mindre enn 12 timer til din neste dose, kan du hoppe over den glemte dosen. Ta deretter den neste dosen til vanlig tid.
- Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemte dose.

### **Dersom du avbryter behandling med Jardiance**

Ikke avbryt behandlingen med Jardiance før du har rådført deg med legen din. Blodsukkeret ditt kan stige når du avbryter behandlingen med Jardiance.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### **Kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene:**

#### **Diabetisk ketoacidose, sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)**

Dette er tegn på diabetisk ketoacidose (se også pkt. 2 «Advarsler og forsiktighetsregler»):

- forhøyede nivåer av ketonlegemer i urinen eller blodet
- raskt vekttap
- kvalme eller oppkast
- magesmerter
- overdreven tørste
- rask og dyp pust
- forvirring
- unormal søvnighet eller tretthet (fatigue)
- søtlig lukt fra pusten, søt eller metallisk smak i munnen eller unormal lukt fra urinen eller svetten din

Dette kan oppstå uavhengig av blodglukosenivået. Legen din kan bestemme seg for å midlertidig eller permanent stoppe behandlingen din med Jardiance.

### **Kontakt legen din så snart som mulig hvis du merker følgende bivirkninger:**

#### **Lavt blodsukker (hypoglykemi), svært vanlig (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)**

Dersom du tar Jardiance sammen med et annet legemiddel som kan forårsake lavt blodsukker, som et sulfonylureapreparat eller insulin, er det større risiko for at du får lavt blodsukker. Tegn på lavt blodsukker kan være:

- skjelving, svetting, angstfølelse eller forvirring, rask hjerterytme
- kraftig sultfølelse, hodepine

Legen din vil fortelle deg om hvordan du skal behandle lavt blodsukker og hva du skal gjøre hvis du opplever noen av symptomene ovenfor. Dersom du har symptomer på lavt blodsukker, spis glukosetabletter, en sukkerholdig matbit eller drikk fruktjuice. Mål blodsukkeret ditt hvis mulig, og hvil.

#### **Urinveisinfeksjon, vanlig (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)**

Tegn på urinveisinfeksjon er:

- brennende følelse ved vannlating
- urin som ser grumsete ut
- smerter i bekkenet eller midtre del av ryggen (ved infeksjon i nyrene)

Tegn som økt trang til vannlating eller hyppigere vannlating kan skyldes måten Jardiance virker på, men det kan også være tegn på en urinveisinfeksjon. Hvis du merker en økning i slike symptomer, bør du også ta kontakt med legen din.

#### **Dehydrering, mindre vanlig (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)**

Tegn på dehydrering er ikke spesifikke, men kan omfatte:

- uvanlig tørste

- ørhet eller svimmelhet når man reiser seg
- besvimelse eller tap av bevissthet

#### **Andre bivirkninger ved bruk av Jardiance:**

##### Vanlige

- soppinfeksjon i underlivet (trøske)
- mer urin enn normalt eller behov for oftere vannlating
- kløe
- tørste
- blodprøver kan vise endringer i fettinnhold (kolesterol) i blodet

##### Mindre vanlige

- besvær eller smerte ved tømning av blæren
- blodprøver kan vise endringer i nyrefunksjonen (kreatinin eller urinstoff)
- blodprøver kan vise økning av andel røde blodlegemer i blodet (hematokrit)

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V\\*](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Jardiance**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisteret og esken etter "EXP". EXP angir utløpsdatoen og henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen er skadet eller har tegn på å ha vært åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

#### **Sammensetning av Jardiance**

- Virkestoff er empagliflozin.
  - Hver tablett inneholder 10 mg eller 25 mg empagliflozin.
- Andre innholdsstoffer er:
  - tablettkjerne: laktosemonohydrat (se slutten av avsnitt 2 under «Jardiance inneholder laktose»), mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroksypropylcellulose, krysskarmellosenatrium, vannfri kolloidal silika, magnesiumstearat
  - filmdrasjering: hypromellose, titandioksid (E171), talk, makrogol (400), gult jernoksid (E172)

#### **Hvordan Jardiance ser ut og innholdet i pakningen**

Jardiance 10 mg filmdrasjerte tabletter er runde, lysegule og bikonvekse med skrånkant. "S10" er trykket på én side og Boehringer Ingelheim logoen på den andre siden. Tablettene er 9,1 mm i diameter.

Jardiance 25 mg filmdrasjerte tabletter er ovale, lysegule og bikonvekse. ”S25” trykket på én side og Boehringer Ingelheim logoen på den andre siden. Tablettene er 11,1 mm lange og 5,6 mm brede.

Jardiance tablettene er tilgjengelige i perforerte PVC/aluminium endoseblistere. Pakningsstørrelsene er 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**Tilvirker**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 19400  
Hellas

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettes til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 37 473 922

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 89 00

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala București  
Tel: +40 21 302 28 00

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: +353 1 661 4377

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: +39 055 42571

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: +44 1256 315 000

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

**Vedlegg IV**  
**Vitenskapelige konklusjoner**

## Vitenskapelige konklusjoner

Natrium-glukose co-transportør 2 (SGLT2)-hemmere brukes sammen med kosthold og trening hos pasienter med type 2 diabetes, enten alene eller i kombinasjon med andre legemidler mot diabetes.

I mars 2016 ble EMA informert av innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) av canagliflozin om en ca. 2 ganger økning i amputasjoner av underekstremitet hos canagliflozin-behandlede personer, sammenlignet med placebo i den MAH-sponsede pågående vaskulære (CV) hendelsesstudien CANVAS. I tillegg viste en analyse av den pågående nyrestudien CANVAS-R, som har en lignende befolkning som CANVAS, en numerisk ubalanse med hensyn til amputasjonshendelser.

Videre, til informasjonen mottatt av EMA, den uavhengige komiteen for dataovervåking (Independent Data Monitoring Committee - IDMC) for studiene CANVAS og CANVAS-R, som har tilgang til alle ikke-blindstudiers CV-resultater og sikkerhetsdata, anbefalte at studien skulle fortsette, at tiltak for å redusere den potensielle risikoen burde tas og at deltakerne skulle bli informert tilstrekkelig om denne risikoen.

EU-kommisjonen (EC) innledet en prosedyre i henhold til artikkel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 den 15 april 2016; PRAC ble bedt om å vurdere virkningen på nytte-risiko-forholdet av legemidler som inneholder canagliflozin, vurdere om dette er et klasseproblem og til å utstede en anbefaling innen 31. mars 2017 om de relevante markedsføringstillatelsene bør opprettholdes, endres eller suspenderes og om midlertidige tiltak er nødvendige for å sikre trygg og effektiv bruk av disse legemidlene.

En direkte kommunikasjon med helsepersonell (Direct Healthcare Professional Communication - DHPC) ble sendt den 2. mai 2016, for å informere helsepersonell om at en to ganger høyere forekomst av amputering av underekstremitet (primært av tå) hadde blitt observert i en klinisk studie med canagliflozin. I tillegg ble behovet for å informere pasientene om viktigheten av rutineforebyggende fotpleie uthevet. Kommunikasjonen ba også helsepersonell om å vurdere stans i behandlingen hos pasienter som utvikler foregående amputasjonshendelser.

PRAC vurderte videre at en klasse-effekt ikke kunne utelukkes da alle SGLT2-hemmere har samme virkningsmekanisme, den potensielle mekanismen som fører til økt amputasjonsrisiko ikke er kjent, og da en underliggende årsak som er spesifikk for legemidler som bare inneholder canagliflozin, for tiden ikke kan identifiseres. Følgelig anmodet EF den 6. juli 2016 om å utvide den nåværende fremgangsmåten til å omfatte alle godkjente produkter i klassen SGLT2-hemmere.

## Generell oppsummering av den vitenskapelige evalueringen utført av PRAC

Etter å ha vurdert alle tilgjengelige data, var PRAC av den oppfatning at den økende informasjonen om amputasjon i studien CANVAS og CANVAS-R bekrefter at canagliflozin medfører en økt risiko for amputasjon; det er usannsynlig at forskjellen i risiko for amputasjon i forhold til canagliflozin, sammenlignet med placebo, er et tilfeldig funn. PRAC vurderte også at data om hendelser med amputasjon fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring av dapagliflozin og legemidler som inneholder empagliflozin, enten ikke er tilgjengelige i samme grad som for legemidler som inneholder canagliflozin, eller at datainnsamlingen var begrenset.

PRAC var også av den oppfatning at det for tiden ikke er mulig å identifisere en underliggende årsak til de observerte ubalansene i risiko for amputasjon som spesielt kan tilskrives legemidler som inneholder canagliflozin og ikke til de andre produktene i klassen. Alle stoffene i klassen har samme virkningsmekanisme og det finnes ingen bekreftet underliggende mekanisme som er spesifikk for canagliflozin. Virkningsmekanismen som ville gi forståelse om hvilke pasienter som er i faresonen, er derfor fremdeles uklar.

PRAC bemerket at økt risiko for amputasjon så langt bare er blitt tydelig med canagliflozin; men en omfattende vaskulær endepunktstudie (DECLARE) pågår fremdeles for dapagliflozin, og hendelser med amputasjon er ikke blitt systematisk fanget opp innenfor den ferdige, omfattende vaskulære



endepunktstudien med empagliflozin (EMPA-REG). Derfor er det for tiden ikke mulig å fastslå om den økte risikoen for amputasjon er en klasse-effekt eller ei.

Etter å ha vurdert alle de innsendte data, konkluderte derfor PRAC med at nytte-risiko-forholdet mellom de oppførte produktene fortsatt er positiv, men mente at endringer i produktinformasjonen er berettiget, med ytterligere informasjon om risiko for amputasjon av underekstremitet for alle godkjente SGLT2-hemmere, i tillegg til ytterligere aktiviteter med farmakologisk overvåking som skal reflekteres i RMP. CANVAS og CANVAS-R studiene samt CREDENCE og DECLARE-studiene er planlagt ferdige i henholdsvis 2017 og 2020. Den endelige analysen av disse studiene, etter blind-opphøving, vil gi ytterligere informasjon om nytte/risiko av SGLT2-hemmere, spesielt om risiko for amputasjon av underekstremitet.

### **Begrunnelse for PRACs anbefaling**

Ut fra følgende betraktninger:

- PRAC vurderte fremgangsmåten i henhold til artikkel 20 i forordningen (EF) nr. 726/2004 for produktene som er oppført i vedlegg A;
- PRAC gikk gjennom alle dataene innsendt av innehaverne av markedsføringstillatelsen i forhold til risikoen for amputasjon av underekstremitet hos pasienter som er blitt behandlet med natrium-glukose co-transportør 2 (SGLT2)-hemmere for type 2 diabetes mellitus;
- PRAC vurderte at de tilgjengelige dataene om amputasjon i studiene CANVAS og CANVAS-R bekrefter at behandlingen med canagliflozin kan bidra til en økt risiko for amputasjon av underekstremitet, hovedsakelig av tå;
- PRAC var også av den oppfatning at en virkningsmekanisme som vil gi forståelse for hvilke pasienter som er i faresonen, fremdeles er uklar.
- PRAC mente at det for tiden ikke er mulig å identifisere en underliggende årsak til de observerte ubalansene i risiko for amputasjon som spesielt kan tilskrives legemidler som inneholder canagliflozin, og ikke til de andre produktene i klassen;
- PRAC bemerket at data om hendelser med amputasjon fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring av dapagliflozin og legemidler som inneholder empagliflozin, enten ikke er tilgjengelige i samme grad som for legemidler som inneholder canagliflozin, eller at datainnsamlingen av disse hendelsene var begrenset;
- PRAC vurderte derfor at risikoen kan utgjøre en mulig klasseeffekt;
- Da ingen spesifikke risikofaktorer kunne identifiseres bortsett fra en generell risiko for amputasjon som kunne bidra til hendelsene, anbefalte PRAC at pasientene bør informeres om rutineforebyggende fotpleie og opprettholdelse av tilstrekkelig hydrering som et generelt råd for å forebygge amputasjon;
- PRAC var derfor av den oppfatning at risikoen for amputasjon av underekstremitet må inkluderes i produktinformasjonen for alle produkter som er oppført i vedlegg A, med en uthevet advarsel til helsepersonell og pasienter om betydningen av rutineforebyggende fotpleie. Advarselen for canagliflozin inkluderer også informasjon om at for pasienter som utvikler foregående amputasjonshendelser, kan det vurderes å avslutte behandlingen. For canagliflozin er amputasjon av underekstremitet (hovedsaklig av tå) også inkludert som en bivirkning i preparatomtalen;
- PRAC vurderte også at ytterligere informasjon om amputasjonshendelser bør samles gjennom hensiktsmessige saksrapport skjemaer (CRF) for kliniske studier, bruk av felles MedDRA termlister (PT) for amputasjonsforestående hendelser, samt hensiktsmessige meta-analyser av store studier, inkludert vaskulære endepunktstudier. All RMP må oppdateres tilsvarende via en hensiktsmessig endring som skal sendes senest én måned før EU-kommisjonens avgjørelse;

Som en konsekvens konkluderte PRAC med at nytte-risiko-forholdet av produkter som inneholder SGLT2-hemmeren som er identifisert i vedlegg A, fortsatt er fordelaktig, med forbehold om at de avtalte endringene på produktinformasjonen og de ekstra aktivitetene med farmakologisk overvåking reflekteres i RMP.

PRAC anbefalte derfor at endringen i vilkårene for markedsføringstillatelsen for de ovennevnte produktene nevnt i vedlegg A, der de relevante delene av preparatomtalen og pakningsvedlegget er fastsatt i vedlegg III i PRACs anbefalinger, var berettiget.

### **CHMPs vurdering**

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling, sier CHMP seg enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

### ***Samlet konklusjon***

CHMP beslutter følgelig at nytte-risiko-forholdet for Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance og Synjardy fortsatt er fordelaktig, forutsatt at de ovennevnte endringene i produktinformasjonen gjennomføres.

CHMP anbefaler derfor endring i vilkårene for markedsføringstillatelse for Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance og Synjardy.